

Composition and method for reducing wrinkles

Publication number: JP62502546 (T)

Publication date: 1987-10-01

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- International:

A61K8/00; A61K8/34; A61K8/37; A61K8/58; A61K8/67;
A61K8/73; A61K8/89; A61K8/891; A61Q19/00; A61Q19/08;
C08L83/04; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/72; A61Q19/00;
A61Q19/08; C08L83/00; (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/48

- European:

A61K8/58C; A61K8/67C; A61Q19/08

Application number: JP19860502455 19860417

Priority number(s): US19850725480 19850422

Also published as:

 US4826828 (A)

Abstract not available for JP 62502546 (T)

Abstract of corresponding document: US 4826828 (A)

PCT No. PCT/US86/00780 Sec. 371 Date Dec. 15, 1986 Sec. 102(e) Date Dec. 15, 1986 PCT Filed Apr. 17, 1986 PCT Pub. No. WO86/06275 PCT Pub. Date Nov. 6, 1986. Stable retinol compositions are disclosed. The compositions comprise retinol, a volatile silicone and a mutual solvent for the retinol and silicone. Preferred compositions contain retinol, cyclomethicone and ethanol. Where the retinol level in the compositions is between 0.005 and 1.0 weight percent, the compositions may be topically applied to the skin in areas where fine lines, wrinkles or other signs of aging exist. Such topical application results in a reduction in wrinkles and fine lines and improves skin quality. Where the compositions contain more than 0.005 to 1.0 weight percent retinol they may be diluted with cosmetically acceptable carriers or vehicles, preferably water in oil emulsions to reduce the retinol level and topically applied.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

④ Int. Cl.

A 61 K 7/00
7/48

識別記号

庁内整理番号

7306-4C
5971-4C

審査請求

予備審査請求

未請求

未請求

④ 公表 昭和62年(1987)10月1日

扉 門 (区分) 3 (2)

(全 11 頁)

④ 発明の名称 しわを減少させる組成物及び方法

④ 特 許 昭 61-502455

④ 出 願 昭 61(1986) 4 月 17 日

④ 開 武 文 出 発 日 昭 61(1986)12 月 10 日

④ 国 際 出 願 PCT/US86/00750

④ 国 際 公 報 番 号 WO86/06275

④ 国 際 公 報 日 昭 61(1986)11 月 6 日

④ 発 明 者 ④ 1985 年 4 月 22 日 ④ 本 国 (U S) ④ 725420

④ 1985 年 3 月 28 日 ④ 本 国 (U S) ④ 845256

④ 発 明 者 ワイルモット、ジェイムズ エ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07483、ウエスト ミルア
ム オード、ロウリング リンジ ロード、137
④ 発 明 者 ブライデン、アレキサンダー アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10947、スロウトスバーグ、ジ
ビー ヨンズタウン ロード、155
④ 出 願 人 エイボン プロダクツ インコ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10019、ニューヨーク市、ウエ
ーボレイナード スト アイフタイセブンス ストリート、9 番
④ 代 理 人 弁 理 士 河 野 昭
④ 特 許 国 AU、DB(広域特許)、FR(広域特許)、GB(広域特許)、IT(広域特許)、JP、US

図 示 の 説 明

1. レチノール、揮発性シリコーン含有レチノール及び揮発性シリコーンの共通の前記よりなる組成物。
2. 揮発性シリコーンがシクロメタコーンである請求の範囲第 1 項記載の組成物。
3. 両者の総量がエタノールである請求の範囲第 1 項記載の組成物。
4. シリコーンが両者の総量の重量比が 6 : 4.0 である請求の範囲第 1 項記載の組成物。
5. レチノール；
多くとも 2.0 重量部のシクロメタコーン；
2.5 ～ 6.0 重量部のエタノール；及び
0 ～ 1.5 重量部の皮膚軟化剤
よりなる請求の範囲第 1 項記載の組成物。
6. 0.0 0.5 ～ 1.0 重量部のレチノールを含む請求の範囲第 5 項記載の組成物。
7. 0.0 1 ～ 0.5 0 重量部のレチノールを含む請求の範囲第 5 項記載の組成物。
8. 1.0 重量部より多いレチノールを含む請求の範囲第 1 項記載の組成物。
9. 請求の範囲第 8 項記載の組成物若しレチノールのレベルを 0.0 0.5 ～ 1.0 重量部に低下させるのに充分量の化粧品製造上許容する程度よりなる組成物。

10. 請求者が油中水型エマルジョンである請求の範囲第 9 項記載の組成物。
11. 請求者対水の重量比が 1 : 2 である請求の範囲第 1 0 項記載の組成物。
12. 0.1 ～ 1.0 重量部のレチノール；及び
1.5 ～ 3.5 重量部のシクロメタコーンを含む請求の範囲第 9 項記載の組成物。
13. 請求の範囲第 8、7、9、1.0、1.1 又は 12 項記載の組成物を局所的に皮膚に適用することとなる皮膚のしわを減少させる方法。
14. レチノール組成物が適用されるのと実質的に同時に皮膚に皮膚保湿剤を適用することとなる皮膚のしわを減少させる方法。
15. 請求の範囲第 6、7、9、1.0、1.1 又は 1.2 項記載の組成物に皮膚保湿剤を添加することとなる請求の範囲第 1 4 項記載の方法。
16. グリセリン、プロピレングリコール、エタノール、ヘキサメチレングリコール及びヒソランジオールよりなる群から選ばれた保湿剤を含有する皮膚軟化剤よりなる請求の範囲第 9 項記載の組成物。

明 細 書

しわを低くさせる組成物及び方法

本出願は、1986年3月23日に出願された先願の木西特許出願第845,266等のコンタムエーション・イン・パートであり、該特許は次に1988年4月22日に出願された先願の木西特許出願第726,480等のコンタムエーション・イン・パートであり、該特許はさらに該特許出願第1985年2月15日に出願された先願の木西特許出願第72,328等のコンタムエーション・イン・パートである。

発明の概要

本発明は、皮膚に局所的に適用されるときしわを前向きせしめて他の有利な効果を生じさせるレチノールを含む安定な組成物に関する。それは、ヌイスマテラプティグと組み合わせて又はそれを含む組成物の使用に關する。

レチノール(ビタミンA)は、有利な皮膚の効果を生じせしめられているが、局所用の適用に達した成熟期年よりより適用されることがなかった。レチノールが安定な形で処方され、その止動する副作用が殆んどない化粧品ベース中で局所的に使用されるようになることがあった。さらに、本発明により提供されるように局所的に適用されるとき、レチノールは顔の細いすじ及びしわを消失させ、皮膚の弾力性を増大し、孔の大きさを縮めそして皮膚のテクスチャを改善する。

つた、0.05～1.0重量%のレチノールを含む組成物は、顔の細いすじ及びしわを、顕微鏡が見えなくなるまで、減少させる。

本発明の安定なレチノール組成物は、増強型シリコンを含む組成物中で処方される。

このような媒体より、有利な効果を生ずるのに必要なレチノールのレベルが低減される。そしてレチノールによる皮膚への刺激効果の可感性は、大きく減少する。その上、レチノールは、他の従来の化粧品成分とは対照的に、本発明のシリコンを含む組成物中で処方されるとき、安定である。

本発明の組成物は、0.05～1.6重量%のレチノールを含むアルコール溶液として処方され、その場合それらは皮膚に適用されるか、又はより多いレベルのレチノールを含むより濃いアルコール溶液として処方され、その場合適用前にそれらは化粧品製造と許容しうる媒体により0.005～1.6重量%のレチノールのレベルへ希釈される。本発明の処方において、水は許容しうる無害又は除去されて、レチノールの安定性を最大にし、しかも水と油との分離の可能性を避ける。2つより多い水は存在してはならない。

本発明の組成物が、アルコール溶液としての液剤に処方されるとき、増強型シリコン及びレチノールの好ましい共通の溶媒は、エタノールである。好ましいシリコンは、増強型シリコンである。

発明の概要

本発明は、顔のすじ及びしわを減少させるの上皮膚の質を向上させる安定な化粧品組成物に關し、さらにその組成物を用いる方法に關する。組成物は、共通の溶媒による増強型シリコン媒体と混合おまつたレチノールよりなる。最適な安定性及び効果を生むる好ましい組成物は、増強型シリコン例えばシクロメチコン、共通の溶媒としてエタノール並びにレチノールを含むものである。皮膚に適用されると、組成物は、0.05～1.0重量%のレチノールを含む。皮膚に適用される最も好ましい組成物は、0.1～0.5重量%のレチノールを含む。本発明の安定な組成物は、より高いレベルのレチノールを用いて処方され、そして化粧品製造と許容しうる媒体により、皮膚への適用への最適なレベルのレチノールへ希釈される。組成物は、さらにヌイスマテラプティグを含むか又はそれとともに適用されて、組成物の有利な効果及び感応的な強さを増大させる。

発明の詳細な説明

増強型シリコン媒体中のレチノールを含む化粧品組成物が、安定であり、そして局所的に適用されるとき細いすじとを減少させるの上皮膚の質に有利に影響することが分った。さらに、安定なレチノール組成物が、増強型シリコン媒体並びにシリコンとレチノールとの共通の溶媒を用いて処方されることが多

く、例えばシクロメチコン(シクロメチコントリマー及びペンタマーを含む)である。アルコール溶液組成物において、レチノールのレベルは、最も好ましくは0.1～0.5重量%である。シリコンが共通の溶媒の成分は、シクロメチコントリマーがシリコンでありそしてエタノールが共通の溶媒であるときに、好ましくは約6:4.5である。そのレベルで、安定性、安定性及び美しさが最適になる。安定性のため、シリコンは、アルコール溶液組成物の少なくとも20重量%でなければならぬ。エタノール又は他の共通の溶媒例えばイソプロピルアルコールは、シリコン及びレチノールと混合されるのに充分な量で存在し、しかも蒸、残留又は他の害しみが観察されるレベルを超えてはならない量で存在すべきである。一般に、25～60重量%の間のレベルのエタノールが、用いられよう。

アルコール溶液組成物は、さらに面皰疹の効用例えば唇からさび及び眼病のための薬化剤として観察される成分を含んでもよい。存在しうる皮膚軟化剤は、アルコール溶液と混合しうるすべての種類の皮膚軟化剤を含む。好ましい皮膚軟化剤は、エチルヘキシルパルミタート、オクタデシルトリオール、オレフィン及びオレフィンアルコールグリセリートを。その量は、組成物にシリコン及び溶媒との濃縮前に依存する。15重量%以上のレベルが、一般に用いられよう。

紫外線吸収剤又はサリ・スチラーン、複酸化剤などは、又本発明の組成物中に存在して、劣化に対するレチノールの安定性を増大せしめる。アルコールローション処方用いられる紫外線吸収剤の例は、オクタメチルシロキサン、α、β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι、κ、λ、μ、ν、ξ、ο、π、ρ、σ、τ、υ、φ、χ、ψ、ω、及びベンゾフェノン-3を含む。適当な酸化剤及び保存剤の例は、アルキル化ヒドロキシトルエン、2,4,6-イソプロピルフェノール及びメチルパラベンを含む。酸化剤は全体の組成物と相溶しうるもの例えばベンツ、過酸化シリカ及びエチルセルロースである。染料、香料及び他の化粧品添加物は、それらが組成物の任意の成分と反応せず、その上該組成物の均一性を妨げない限り、もし所望ならば、存在しよう。不溶解の安定なレチノール/シリコーン組成物は、薄い形で処方され、即ち安定性を失うことなく高いレベルのレチノールと処方される。しかしそのように処方されたとき本発明の組成物は、皮膚への適用時に溶解されてレチノールのレベルを0.003〜1.0重量%好ましくは0.01〜0.5重量%とする。好ましい実施では、希釈は他エマルジョン中の水により行われよう。このエマルジョンでは、アルコールローションに用いられる他のシリコーンが好ましい。シリコーンは、適用時に適用される組成物の1〜3重量%を占めて最も好ましくは組成物の約20重量%である。

本発明の組成物の市販用の適切なエマルジョンは、従って露出性シリコーンとシリコーンジメタコンコポ

リモノールとを混合することにより形成されよう。エマルジョンの残りの成分例えは乳化剤、エマルジョン安定剤、保存剤及びサリ・スチラーンは水に溶解又は分散される。水は相は、次に相速に速く速く均一化をしつつシリコーン相へ加えられ、それを静置しうる状態に達するまで続けらる。

エマルジョンの水相は、アルコールローションに示した量の保存剤を含むべきである。又エマルジョン安定剤例えは塩化ナトリウムを用いられることが望ましい。

水と油の相との相溶割合は、好ましくは2:1である。この光からの偏りは、システムの相変に化をもち出す。許容しうる変化の限界は、化粧品に許容しうる精度に依存する。

本発明の組成物が、包装された形のエマルジョン中で適用のための薄い形で処方されるとき、エマルジョン及び組成物は、適用時にブレンドされる。用いられるエマルジョンの量は、本発明のレチノール組成物の濃度に依存する。例えば、もしレチノール組成物が1重量%のレチノールを含むならば、レチノールの重量を0.005〜1.0の範囲又はさらに好ましくは0.01〜0.5の範囲に低くさせるのに充分なエマルジョンを調えるべきである。

本発明の組成物は、薄い形で処方されるとき、又本発明のレチノール組成物と混合しうる他の化粧品上

乗しうる組成又は媒体により、適用のための適切なレチノールのレベルへ調整される。他の化粧品添加物は、それらがレチノールと反応せずして組成物と相溶しうるものであれば、適当な媒体に存在するとき、これらの組成物中又は本発明の組成物中の何れかで用いられよう。

前述の如く処方された組成物は、既して0.005〜1.0重量%好ましくは0.01〜0.5重量%のレチノールの適用をもち出す媒体で、皮膚に適用される。それらは、適切な、しお、密いた又は解離のない皮膚又は大きな孔が見られる所に適用される。好ましくは、オキシエタノールがレチノール組成物の適用とともに又はその後に適用されて、組成物の適用にもなる接触の痛しみを増大させ、そして組成物により運搬されるしおの損失及び他の刺激を防止させる。

又、オキシエタノールが有効性が、レチノールを含む本発明の組成物にないで運搬され、それにより他のオキシエタノールの必要がない。それ故、本発明の好ましい組成物は、数種の処方35重量%以内のレベルアルコールローション又はシリコーンエマルジョンにより相溶しうるオキシエタノールジメタコンコポを含有するように、処方される。本発明の好ましい組成物に用いられるのに適した好ましいオキシエタノール成分は、グリセチル基含有物（ルプワグル（Lupwagol））、ペトロラタム、オキルヘキジ

ルバルミレート及びヒアルロン酸ナトリウム塩よりなる群から選ばれよう。

日目の適用により、皮膚のテクスチャ、色及び色調が改善しよう。しお及び潤いすじは、最小の刺激作用で減少しよう。

実施例

下記の実施例は、本発明の組成物並びに本発明の組成物により凝縮されるような有形成態の範囲であり、それを限定するものと見えてはならない。

実施例1

本発明による好ましいアルコールローション組成物は、下記の通り処方された（すべての量は、重量%で示される）。

下記を含むレチノイドのブレンドが処方された。

48.01264	ポリソルベート (Polysorbate) 20
48.01264	レチノール
3.00000	DMF
0.75000	DMF
0.05927	レチノールアセート
0.09977	レチノールメチルエーテル
0.02494	カトラン
0.00024	アポカサチナル (Apocastinal)

ブレンドをアノコールローションと組合わせて本発明の下記の結晶物を形成した。

処 方 名	
45.27770 希	シグロメチアミン フトラー
35.00000 希	アルコーラSD 408無水
5.00000 希	エチルアルコール バルミート
3.00000 希	ネオプレン グラスル FARA
2.00000 希	ペンタエノール-3
2.00000 希	酢ミキラル液
2.00000 希	ネオペンタリザリコールジブレート
1.50000 希	エチルアルコール E500
0.22000 希	ブチル化 ニトロキシルエー
1.00224 希	レチナイド ブレン
計 10.00000 希	

实例 2

好ましいエマルジョンを下記の如く処方した。本
発明による濃縮レチノイド組成物は、下記の如く処
方された。

レチノイドブレンド(高濃度Ⅰ)	6,17500
888	0,16660
ブルボン4000瓶水	88,33830
シタロメタロンシタロメ	62,32410

油中水型エマルジョンを下記の如く処方した。

ジゴメチロン ケトマ	11.53630
ジゴメチロン ペンダマ	5.61810
ジゴメチロン/ジメチロン	11.53630
脱ヒキル油	64.91370
酸化ナトリウム	1.13040
メタルバレン	0.45450
スタアリン 820 (20 g) アルコール	1.13040
トリエタノールアミン 93g	1.25000
フェニルペンシイジゾール	2.32770
ヨロ	0.92730
ジマール (Small) (ケトン・ラジカ	0.20000
トラーバ (Custom Laboratories)	

選用品、重いレチノイド組成物及びヒマロシオンをブレンドして、皮膚への適用に適した下記の組成物を形成する。

	知 方 8
57.12405 米	股ニスル水
15.97779 米	ソコメチンニサトマ
10.00000 米	ソコメチンメチルニサトマ
5.00000 米	ソコメチンニベンゾ
4.00000 米	アセトンニサトマ
2.00000 米	アセトンニベンゾ
1.00000 米	アセトンニベンゾ

1.00000 円	スエアリス BT0 (2 ヶ月) アルコール
1.00000 円	塩化ナトリウム
0.40000 円	メチルパラベン
0.22000 円	ブチルヒドロキシトルエン
1.00224 円	ヒチノイ D プレン D
0.17600 円	ジエーモール
計 100.00000 円	

案例 3

下記の成分(質量%)よりなる市販のビタミンA
アルコールブレンド(レサノールブレンド)を得た。

ポリソルベート 20	48.125
レゾノール	48.125
水 H ₂ O	3.000
DEA	0.750
	<hr/> 100.000 g

これは、12日当り約150万株位のビタミンA活性を含む組成物を生成した。このレチノールブレンド又は組成物を基いて下記のテスト処置を行った。

	アルコール アセトン	エーテル類
アルコール 60 4 0 6 無水	55.0000	4.0000
ベンゾフェノン 3	2.0000	

ネオペンチルグリコールメタクリレート	2,00000	
経みみずみ水	2,00000	50,00000
ネオペンチルグリコール K 5000	1,50000	
ジエチレングリコールモノエーサー	45,00000	18,00000
ネオペンチルグリコールエーサー	5,00000	
ネオペンチルグリコール K 400A	5,00000	
ジメチルアセチルアセリブレンド	1,00000	1,00000
炭素シリカ	1,00000	
ジエチレングリコールモノエーサー		5,00000
ジエチレングリコール、ジエタノール、 エタノール		10,00000
塩化ナトリウム	1,00000	
メチルシリカ		0,40000
メタクリルエーテル(200)アルコロール		3,00000
エチルアルコール 99.9%		1,10000
アクリル酸メチルメタクリレート		2,90000

スプリット・フュージョン・テストを、前述の下記の短
方をを用いることにより、下記の如く行つた。20〜
51才の12人の女性に、テスト処方の一つを彼女ら
の顔の一つの側に、そして他のものを他の側と5週間
毎日1回適用した。モイスチュアライザーであるリッ
プ・モイスチュア・クリーム (Rien Moisturizer Cream)
(ユー・ボン・アボン) を、テスト処方の適用後にレ
ーション処置領域の両方に適用した。感のそれぞれ

例の皮膚を、テスト開始前及び8週間のテスト期間後
に5ずつそつた。テスト後の皮膚のそりば、12人の
女性の中9人で、テスト前のそれよりも広い面積に
あることが、観察された。これら9人の女性の皮膚は、
テスト前よりもテスト後に、密になりその上るかに整
つていた。2名のテスト後の皮膚の質には、見立
つた変化はなかつた。

実験例4

ライノ・マウスの皮膚の研究を行つて、薬品の濃度
を正確化するレチノールの有効性を測定した。ライノ
・マウスは、一般にしわのつたたるんだ皮膚を有する。
ライノ・マウステストは、炎症に対する組織物の増殖
を示すためのモデルとして用いる。テストにおいて、
それぞれの群の7匹のマウスを、連続6週間、5日/
週飼育した。8匹のマウスを処死した。処死前夜、レ
チノールブレンドなしの試験料1及び2の処方4及び
5の皮膚に塗布したもの、そしてレチノールブレンド
の入つたこれらの薬品のそれぞれであり、レチノール
量は0.10、0.25及び0.50重量部の濃度であつた。
次に、4種のシリコーンエマルジョンが以下のもの
を食んだ。

シクロメチコンペンタマー	5.90050	5.00000	5.00000	5.00000
シクロメチコントリタマー	17.50000	16.97300	16.97300	16.97300
シクロメチコンポリシ コン	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
肌を柔らかく 硬化ナトリウム	59.50000	59.50000	59.50000	59.50000
シクロメチコン	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
シクロメチコン	.40000	.40000	.40000	.40000
ステアリン酸(20%) アルコール	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
トリエチルアミン93%	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
アモルペンシイシコン シリコーン	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
アルコール50%と20% シクロメチコン	2.50000	2.50000	2.50000	2.50000
シクロメチコン	.20000	.20000	.20000	.20000
シクロメチコン	.02500	.02500	.02500	.02500
シクロメチコン	.00100	.00100	.00100	.00100
シクロメチコン	.00100	.00100	.00100	.00100

4種のアルコールシリコーン処方では、以下のものを食んだ。

	1	2	3	4
アルコール50%と20% シクロメチコン	25.00000	25.00000	25.00000	25.00000
シクロメチコン	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
シクロメチコン	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
シクロメチコン	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000

ネオペンチルグリコール シクロメチコン	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
肌を柔らかく	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
シクロメチコン	1.50000	1.50000	1.50000	1.50000
シクロメチコン	.20000	.20000	.20000	.20000
シクロメチコン	46.30000	45.75300	45.75300	45.75300
シリコーン	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
シクロメチコン	.02500	.02500	.02500	.02500
シクロメチコン	.00100	.00100	.00100	.00100
シクロメチコン	.00100	.00100	.00100	.00100
シクロメチコン	.20000	.20000	.20000	.20000

処死期間中の皮膚の状態を目で観察すると、レチノ
ールを含む処方により処理された匹のマウスでは、明
顯的な炎症の痕の増進の減少が見られた。しわ及びた
るみのこのような変化は、薬品だけで処理されたマウ
スでは観察されなかつた。

実験例5

太陽光線そして特にその紫外線の波長に曝されるこ
とにより生ずる皮膚への損傷を減少させる、本発明の
レチノール処方の有効性のテストを行つた。テストは、
無毛のマウスを用いて行われた。60匹のマウスを
20分間の紫外線に10週間かけて1週3回照射した。
次に、マウスをそれぞれ4匹ずつの4群に分けた。各
群を以下の4種の組織物の一つにより処置した。

アルコール処方

アルコール50%と20% シクロメチコン	34.50000	34.50000
シクロメチコン	5.00000	5.00000
シクロメチコン	2.00000	2.00000
シクロメチコン	5.00000	5.00000
ネオペンチルグリコールシクロメチコン	2.00000	2.00000

錠ミネラル水	2,00000	2,00000
エタノール溶液 K 50000	1,50000	1,50000
水	.22000	.20000
シクロメチコン テトラマー	45,75500	46,30000
無菌シリカ	1,00000	1,00000
カゼノイド溶液	.02500	
ビタミンA アセート	.00100	
ビタミンE パルミタート	.09100	
ビタミンA アルコールブレンド	1,00000	

処置は、5週間毎日行われた。それぞれ4匹のマウスの他の4群を同時に10週間処置した。

処置後、解剖検査官技師の皮膚の損傷を診断した。レチノールを過量投与により処置されたマウスの皮膚は、何れかの群体により処置されたマウスの皮膚よりも2倍以上の大きな面積の瘡を有した。このより大きな面積は、皮膚の肉眼による改善と相関する。それは、レチノールによる同様な処置の下で、ヒトの皮膚がすじ及びしわの減少を招くことが予想されることである。

実施例6

鼠の目尻のしわ、すじ及びしわの肉眼による消失及び皮膚のテクスチャの改善をもたらすレチノールの能力を測定するために、6ヶ月間の研究を行った。テストは、テストの人の半分は処方Cを適用し他の半分に処方Dを

用いる。スプラント・フェースの準備により行われた。

	C	D
シクロメチコン テトラマー	15,00000	45,30000
シクロメチコンペンタマー	5,00000	
シクロメチコンヘキサマー	10,00000	
90% エタノール		
無菌水	50,50000	2,00000
酸化チタニウム	1,00000	
メチルシラン	.40000	
スチアリルヒドロ(20%)アルコール	1,00000	
トリエタノールアミン 99.5	2,10000	
アセニルベンゾイルイソノール-5-ス ルファ	2,60000	
アルコール 80 40 無水	4,00000	35,00000
ビタミンAアルコールブレンド	1,00000	1,00000
ブチルヒドロキシトルエン		.00000
エチルヘキシルパルミタート		5,00000
ペンゾフェノン-3		2,00000
オクタノール 99.9		5,00000
ネオペンタグリコールアブラート		2,00000
エタノール 95 50000		1,50000
シリカ-標準		1,00000

目尻のしわ、目の下の領域、唇及び口唇を処置した。適用は、1日1回行われた。

テストの開始後2ヶ月以内、レチノール処方の利点は明らかであった。皮膚のテクスチャの改善が、パネリストの目尻のしわ及び唇の領域で観察された。目尻のしわ及び目の下の領域の細いすじの軟化又は滑らかさも認められた。

3ヶ月の終りに、目尻のしわ及び目の下の領域のすじの減少が、2ヶ月間の判りよりも多くのパネリストに見られた。又、3ヶ月と3ヶ月との間の観察に、目尻のしわ及び唇の領域の皮膚のテクスチャに、大きな改善があった。さらに、目の下のテクスチャの改善及び目尻のしわ、目の下そして唇の領域のすじの減少も明らかであった。

処置の4ヶ月後に、本発明の処方により処置された皮膚の領域は、顕著な改善を示した。皮膚のすじ及びテクスチャは、4種のすべての処置領域で改善した。すじ及びしわは、目尻のしわ、目の下そして唇の領域で減少した。目尻のしわ及び目の下の領域の皮膚は、又、髪まで顕著な改善を示した。

処置6ヶ月の終りに、本発明の処方の有効性は、充分に明らかであった。口唇の領域を除いて、処置された皮膚のテクスチャに肉眼による改善があり、そして処置された皮膚は、明らかに滑らかに明らかであった。又、目尻のしわ及び目の下の領域における細いすじ及

び/又はしわの数の明らかな減少があり、より少ない程度で唇にもあった。

実施例7

本発明による物中水型ママルジンを下記の如く処方した。

	%
揮発性シリコンテトラマー	15.0
揮発性シリコンペンタマー	5.0
シクロメチコンヘキサマー	10.0
水	69.9
エタノール	4.9
レチノイドブレンド 1,5 mM単位(前記例1)	1.0
グリセリン 7.5 (20%)エタノール化 スチアリルアルコール	1.0

この組成物は、優れた美的性質を有しそしてレチノールは目的とする使用期間中この媒体中で充分に安定である。その有効性は、実施例4に記載したタイプAのマウスのテストにより立証された。

実施例8

本発明の組成物中のレチノールの安定性をテストした。テストされた処方Dは、次の通りであった。

処 方 C

シクロメチコンテトラマー	58.1451
無水アルコール	22.2323
レチノイドブレンド	8.3826
BHT	0.1656
	100.0000 g

処 方 D

シクロメチコンテトラマー	44.350
無水アルコール	35.000
エチルヘキシルパルミテート	5.000
オクタデシルステアレート	5.000
ベンゾフェノン-3	2.000
ネオペンチルジカバレート	2.000
親水性水	2.000
BHT-BHT	1.500
レチノールブレンド	1.000
煙素シリカ	1.000
	100.000 g

処 方 E

シクロメチコンテトラマー	39.00
--------------	-------

レチノールパルミテート	0.005
レチノールアセテート	0.005
	100.000 g

処 方 F

無水アルコール	96.00
シクロメチコンテトラマー	22.60
オクタデシルステアレート	8.00
エチルヘキシルパルミテート	8.00
ベンゾフェノン-3	3.00
ネオペンチルジカバレート	2.00
親水性水	2.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.30
レチノールブレンド	6.50
BHT	0.20
	100.00 g

処 方 G

無水アルコール	55.89
シクロメチコンテトラマー	22.00
オクタデシルステアレート	8.00
エチルヘキシルパルミテート	5.00
ベンゾフェノン-3	3.00

無水アルコール	49.00
レチノイドブレンド	10.00
BHT	0.20
	100.00

処 方 H

シクロメチコンテトラマー	59.53
無水アルコール	20.00
レチノールブレンド	10.00
BHT	0.20
カロチノイド誘導体	0.25
レチノールパルミテート	0.01
レチノールアセテート	0.01
	100.00 g

処 方 I

シクロメチコンテトラマー	34.705
エチルヘキシルパルミテート	25.000
オクタデシルステアレート	25.000
無水アルコール	19.000
レチノールブレンド	5.000
カロチノイド誘導体	0.125
BHT	0.100

ネオペンチルジカバレート	2.00
親水性水	2.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.30
レチノールブレンド	1.00
BHT	0.20
	100.00 g

前述の処方Eに用いたレチノールブレンドは、実施例3のビスヒンメルアルコールブレンドと同一であり、同以下の通りであった。

ポリソルベート 20	48.125
レチノール	48.125
BHT	3.000
BHA	0.750
	100.000 g

前述の処方Fに用いたレチノイドブレンドは、次の通りであった。

ポリソルベート 20	45.01254
レチノール	45.01254
BHT	3.00000
BHA	0.75000
レチノールパルミテート	0.00007

附表四 62-502546 (8)

シタニル アセテート	0.03977
カサチン	0.02494
アポカロチナール (Apocarotenal)	0.00024
	100.00000 多

カロチノイド系は、次の通りであった。

エチルヘキサシル ベルメテート	98.998
ベータ・カロチン	1.060
カンチキサンチン	0.002
アポカロチナール	0.010
	100.000 多

総系は、次の通りであった。

約 3.8℃ (±0.07)

通	C	D	E	F	G	H	I
0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1	92%	90%	94%	103%	104%	102%	
2	99%	88%	93%	97%	103%	110%	98%
3	102%	81%					

アルコール 60 40 5 無水	33.3333
シタロメチコン テトラマー	86.8228
ベータ・カロチン	0.0023
油 中 水 固 エマルジョン を 次の 如く 処方 した。	
シタロメチコン テトラマー	7.33350
シタロメチコン ペンタマー	3.97860
シタロメチコン/シタロメチコン 80/10	11.30366
ベトリタチウム	5.68180
エチルヘキサシル ベルメテート	5.68180
脱臭ナトリウム	36.15350
塩化ナトリウム	1.13640
メチルパラベン	0.48450
ステアリン酸 ETO (20%) アルコール	1.13640
グリセリン 凝集体 (モノラグル)	22.72730
ヒアルロン酸 ナトリウム塩	0.03110
トリエタノール アミン 90%	1.35000
フェニルペンシイ (ジノール-5-スルホン)	2.27270
ブチルヒドロキシトキシエン	0.22730
シタロメチコン	0.22000

前記の原料油におけるように、過期時、濃いシタロメチコン凝集体及びエマルジョンをともにブレンドして、良質の原料油に選した下記の組成物を製成した。

4	100%	100%	97%	104%	108%	87%
6	101%	80%	98%	93%	100%	100%
8	97%	79%	90%	95%	94%	95%
12	82%	92%	80%	97%	87%	94%

組 成

通	C	D	E	F	G	H	I
0	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	101%	101%	100%	100%	100%	100%	100%
3	102%	94%	100%	100%	100%	100%	100%
4	101%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
6	109%	98%	100%	100%	100%	100%	100%
8	99%	96%	100%	100%	100%	100%	100%
12	99%	87%	98%	96%	101%	102%	99%

製 成 法

別の好ましいエマルジョンを、下記の如く本発明により組成物を形成することにより処方した。

シタロメチコン (凝集体 I)	0.1740
シタロメチコン	0.1666

組 成

脱臭ナトリウム	31.61508
グリセリン 凝集体 (モノラグル)	20.00000
シタロメチコン テトラマー	14.43792
シタロメチコン/シタロメチコン 80/10	10.00000
シタロメチコン ペンタマー	3.50004
ベトリタチウム	5.00009
エチルヘキサシル ベルメテート	5.00000
アルコール 60 40 5 無水	4.00000
フェニルペンシイ (ジノール-5-スルホン)	2.00000
トリエタノール アミン 90%	1.36400
ブチアルミン ETO (20%) アルコール	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸 ナトリウム塩	0.04500
メチルパラベン	0.40000
ブチルヒドロキシトキシエン	0.22000
シタロメチコン (凝集体 I)	0.02008
シタロメチコン	0.17500
ベータ・カロチン	0.00028
	100.00000 多

この組成物 (処方 I) 及び下記の表の成分 1.0 のものが、キヌチンアミン (ジノール-5-スルホン) 凝集体 (モノラグル)、ベトリタチウム、エチルヘキサシル

シムパルミナート及びヒアルロン酸ナトリウム塩を含むことを特徴すべきである。

実施例 10

下記のエマルジョン処方を用いてスブリット・フェースのテストを行った。

親水基水	32.07848
グリセリル亜油酸(メブタゲル)	20.56023
シクロメタコーンナトリウム	14.45852
シクロメタコーン/ジメチルポリメー 90/10	10.06090
シクロメタコーン/ペンタゲル	5.80064
ベトミシタム	5.09950
ニガハキシン パルミナート	5.00390
アルコール 80 (40と潤水)	4.00600
アモニウムベンゾイミド/アルコール-5-メタゲル	2.00600
トリエチルノルブメンリグ	1.10060
メタゲル 80 (20と) アルコール	1.00050
酸化ナトリウム	1.00030
ヒアルロン酸ナトリウム塩	.04590
メチルパラベン	.40000
ブチルヒドロキシトルエン	.22000
レオリノゲン(実施例 1)	.02088
シナモール	.17600
ペーパ・カレン	.00088

シムパルミナートの調製)ことをデータは明らかに示した。その上、顔の赤褐色のコントロールの側では細胞含水量が低下したが、テストの側では増大した。従つて、角質層の電導性の組織的な明瞭な証明は、顔の皮膚の含水量の顕著な増大を示した。

実施例 11

皮膚の生物力学的性質に對する実験例 9 の処方 1 の有効性は、表裏内の押け計により評価された。13人のパネリストの組織の1回所及び13人のパネリストの顔の1箇所を、処方 1 の組成物より処置した。皮膚の弾力性及び潤滑性をそれぞれ弾力性のコントロールとして用いた。率又は重複した適用を7日以内の使用期間中に測定した。この期間からの結果は、処置が皮膚の生物力学的性質に変化を生じさせることを示した。結果の適用結果、皮膚の弾力性/弾性に3.6%の改善、摩擦した弾力の適用後3時間以内に2.8%の改善があった。これらの値は、統計上有意であった。

実施例 12

皮膚の組織のターンオーバーの速度を増大させるレチノール含有組成物の処方 1 のテストを行った。ヒトの皮膚は細胞の更新システムを示し、死分に分化した細胞(角質細胞)が連続的に皮膚の表面からけ落つていく。このシステムは一定の速度で動いているため、常時した組織のこの損失は、発赤細胞層における新しい細胞の生成によりバランスされなければならない。この

30〜54歳の13人の女性に6週間毎日2回処方1の顔の一部分にテスト処方を選択し、他の側は未処置のままとした。蓋面層の皮膚細胞が、皮膚のすじの減少に起因する皮膚の弾力性及び組織(テストメス)の改善を含む顔の老化のサインの出現の明白な低下を観察した。

実施例 13

実施例 10 の研究に参加したパネリストは、皮膚の表面のレプリカのデジタル・イメージ・プロセッシング(イメージ・アナリシス(Image Analysis))により、そして皮膚表面の厚さの幅を測るオプティカル・プロファイロメトリー(Optical Profilometry)により、顔のすじの改善を計測を用いて評価された。処置を6週間施した後に、イメージ・アナリシスにより測定して皮膚のすじの2.6%の減少、そしてオプティカル・プロファイロメトリーにより皮膚の厚さの4.1%の改善がみられた。

実施例 14

角質層を厚める能力の能力は、角質の減少量の組織的な測定をもちらす。実施例 10 の研究に参加したパネリストは、13回インビトロ・ゲル・メトリクス・システムを用いて、モイスチュライゼーションによる評価された。皮膚の組織の適用と皮膚のゲル・メトリクスの測定との間には、少なくとも12時間を経過した。処置され側がより水分が多い(すべての測定時間で高いモ

シムパルミナートにおいて測定するのと同じに異なる一つのパラメータは、遅延時間(コンパートメント)を透過するのに細胞に要する時間)である。細胞は角質層を透過するとして一般して移動するもので、これは、この特別な場合、遅延時間がターンオーバー時間(コンパートメントがそれ自体全く更新されるのに必要な時間)と等しいことを意味する。

角質層のターンオーバー時間が、通常遅延の角質層に因る結合がす下の皮膚中の表皮細胞とは異なるしない。また、角質層よりそれを移動することにより、非連続的に測定されることが、従来の研究で示された。それ故、ワッド(Ward)のラングの組織によりモニターされる材料が消失するのに必要な時間は、角質層のターンオーバー時間を示すことになる。それ故、組織が組織及び未組織の部位から消失するのに必要な時間の遅延は、表皮の更新を増大させる製品の能力の指示と得られる。

25〜45歳の13人の健康な女性のテストが、研究に参加した。一つの試験の組織を未処置とし、他を不透明による似たの組織の組成物により処置した。

親水基水	52.08388
グリセリル亜油酸(メブタゲル)	20.00020
シクロメタコーンナトリウム	14.45852
シクロメタコーン/ジメチルポリメー 90/10	10.06090

シリコンコーン パンダー	3,500円
パトマ ラチウム	5,000円
エチルセルシールミナマト	5,000円
アルニール D 40 無灰	4,000円
アモルペンゾイデゾール S - スルア酸	2,000円
トリエノール A イン 9 9 9	1,400円
スチアリルセト 20 (20%) アルコール	1,000円
塩化ナトリウム	1,000円
ヒアルン酸ナトリウム 塩	7,950円
メチルセルロース	4,000円
ブタニルヒドキシメチルエー	2,200円
レチノイド ブランド (貴酒例 1)	29,900円
ジヤニール	1,700円
ペーロ - ガラチン	90,000円

2 通間の手回異性をを行い、その間温度物を 1 日 2 回（週末を除く）テスト部位に適用した。複合化インシム染料を主に顔面及び手足部の部位に投与した。次に 3 ～ 5 通間、足量部位への本組取巻の 1 日 2 回の適用を続けた。

この研究の結果は、アスト製品が、処置しないものより約25%軟化細胞の更新を増大させたことを示した。

图 3-1-5

	1	2	3	4
瓶×4リットル	22.09388	22.09388	22.09388	22.09388
グリアグリム金漆(ルプタダ)	20.00020	20.00020	20.00020	20.00020
シグマモノエチルエタノール	14.44968	14.45552	14.41053	14.49294
シグマモノエチルエタノール 95/10	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
シグマモノエチルベンゼン	3.50044	3.50044	3.50044	3.50044
ヘトロサウダ	5.00098	5.00000	5.00000	5.00092
ヘタヘンシルベルエタノール	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
アルコールモノエタノール	4.00000	4.00000	4.00000	4.00000
アモニウムベンゾイルエタノール モノエタノール	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
トリエタノールモノエタノール	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
エタノールモノエタノール(20%)アルコール	2.00000	1.00000	1.00000	2.00000
酸化エタノール	1.00000	2.00000	2.00000	2.00000
ヒドロキシエタノール	0.50000	0.50000	0.50000	0.50000
メタノール	4.00000	4.00000	4.00000	4.00000
アモニウムベンゾイルエタノール	2.20000	2.20000	2.20000	2.20000
プロピル(2%)モノエタノール モノエタノール	0.50000			
シグマモノエタノール	1.75000	1.75000	1.75000	1.75000
レディッドブランド(英商)	0.00000	0.00012	0.00012	0.00044
モノエタノール	0.00000	0.00028		

皮膚レタノイドの有用性をもたらす実験例14のレタノイドを生育組成物のテストを行った。組成物(実験例14)を7週間、1日2回25〜45才の1人の女性の顔上部の両側に塗布した。彼女の皮膚をテストバイオプシーを処置部位及び塗布した未処置のコントロールの領域から採った。レタノイドの効果の観察の観察の観察は種々様々皮膚科医により行った。

レチノイドの効果はパネリストの30名で観察されたことをこの研究の結論は示した。これらの効果は、
 実食の適切な方向及び相対の塩濃度における改進黨に相
 應の大きき量の塩がな増大を意味。その上、パネリスト
 の25名は、生食中の塩分の厚さの増大を記録した。
 炭水化物 E

ライノ・マウス皮膚の炎症の研究を、高度の敏感の誘発因子に於けるレチノールの有効性を求めるためにに行った。イノ・マウスは、通常よりよいため、たまたま皮膚を有する。ライノ・マウスはチヌは、炎症に対する組織的効果をもつモデルとして用いられる。チヌに対する、7種のマウスのそれそれの肝を、連続6週間5月/週に投与して応じた。マウスはすべて産んだ。妊娠率は、レチノールブレンドなしの飼育列9の地方より妊娠率は0.005、0.01及び0.33置きその後のレチノール含有量のレチノールブレンドを含むその症状と同様であった。特に、4種のβ-カロテンマウスは、以下のものを食んだ。

処置中の皮膚の於ける肉眼による観察は、熱処理又は凍結のみで処置されたマタムと比べると、レチノール含有の本処方により処置されたマタムの群では、特徴的な環状の小胞の明らかな減少並びに表皮の厚さの増大を示した。

典 范 例 1 7

委員のしるしの頒布の多い限のすじを内容的に減少させる実施例(1)の地方の効率的なテストを行って、その実施プログラム・フィードバックを準備した。委員のしるしの頒布のすじについて平均メトリックはそれた28人の女性が、研究に参加した。ベネチアには、他の一つの例のみに少くとも2週間好き2回テスト製品を渡用し、そして他の例を来週遊のまにそしてコントロール部位とした。実施例(1)の経済的週用後、知覚した質を知らなく別測をうけた質面を、他の調査の個のベネチアのラインを別けた。この質の知覚は、テスト製品のまに2回隔の適用後、良いか否かといったすじの改良が並かて統計的に影響に内容的に改善されたことを示した。

習題 1.8

皮膚のかきつきを減少させる実施例14の組成物の
認力のテストを行った。手を揉返し石けんで洗剤した
ことにより皮膚のかきつきを示す2人のパネリスト
を選んで、この研究に参加させた。最初、パネリスト
は、揉み洗いにより手を洗うことにより、かきつきの

